

LA CARCINOMATOSE HÉPATIQUE DU CANCER COLORECTAL : ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

M. POLUS (1), P. HONORE (2), A. DE ROOVER (2), O. DETRY (2), B. DETROZ (2), G. JERUSALEM (1),
B. SAUTOIS (1), G. FILLET (1)

RÉSUMÉ : Des progrès indéniables ont été réalisés dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal. La chirurgie de résection à visée curative, quand elle est possible, est considérée comme le traitement de référence en raison du taux de survie obtenu jamais égalé par aucune autre approche, en particulier non chirurgicale. Les poly-chimiothérapies systémiques modernes permettent cependant d'augmenter les taux de réponse antitumorale et la survie par rapport aux traitements plus anciens. La combinaison des cytotoxiques et leur séquence d'administration peuvent rendre accessibles à la chirurgie des lésions jugées initialement non résécables. Parmi les traitements locorégionaux, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique a une place qui doit encore être définie par les essais thérapeutiques. Les techniques de destruction thermo-ablative, comme la radiofréquence, sont également évaluées dans des études prospectives. La place respective de ces traitements est discutée dans cet article qui fait référence aux données les plus pertinentes de la littérature.

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est le cancer digestif le plus fréquent. En Belgique, on dénombre un peu plus de 4.000 nouveaux cas par an. En fréquence, il arrive au 2^{ème} rang après le cancer du sein chez la femme et au 3^{ème} rang après le cancer du poumon et de la prostate chez l'homme (1).

Les formes métastatiques sont observées dans 40 à 60 % des cas. La localisation hépatique des lésions secondaires est la plus fréquente, représentant 2/3 des cas. Les métastases hépatiques peuvent être synchrones chez 25 % des malades. Jusqu'à 50 % des malades vont développer des métastases hépatiques après résection de leur tumeur primitive (métastases métachrones). Dans 20 % des cas, la carcinose hépatique est exclusive sans lésions extra-hépatiques (2).

Avant d'envisager l'efficacité de nos traitements, il faut se rappeler l'histoire naturelle des métastases hépatiques du cancer colorectal. La survie médiane sans traitement n'est que de 6 à 9 mois. La plupart des séries s'intéressant à cette histoire naturelle sont rétrospectives. Toutefois, plusieurs séries prospectives ont été publiées. Stangl et coll. ont montré que de nombreux facteurs pronostiques influencent l'histoire naturelle de la maladie. Les survies spontanées sans traitement sont quasi nulles à 3 et à 5 ans respectivement en cas de métastases hépatiques multiples ou de lésion unique (3). Dans cette série, le taux de survie était de 31 % à un an, 7,9 % à 2 ans,

HEPATIC METASTASES OF COLORECTAL CANCER : CURRENT THERAPY

SUMMARY : Important progress has been made in the treatment of liver metastases of advanced colorectal cancer. Surgery with curative intent, when possible, shows evidence of prolonged survival. Response rate and overall survival can be improved with modern polychemotherapy. Cytotoxic drug combinations and sequential treatments sometimes make surgery possible for initially non resectable lesions. Impact of loco-regional treatment such as hepatic arterial infusion chemotherapy must be defined in randomised trials. Radiofrequency ablation is also currently evaluated in clinical trials. In this review the benefit of each treatment is discussed.

KEYWORDS : *Advanced colorectal cancer - Hepatic metastases - Systemic chemotherapy - Hepatic arterial infusion of chemotherapy - Surgery - Radiofrequency ablation*

2,6 % à 3 ans et 0,9 % à 4 ans. Dans la série de Rougier et coll., l'analyse multivariée avait isolé trois facteurs pronostiques particulièrement significatifs : l'état général du malade (performance status ou PS), le taux de phosphatases alcalines, le degré d'envahissement hépatique (4).

Ces trois facteurs simples permettent ainsi de définir plusieurs groupes de malades qui ont un pronostic très différent (tableau I et II).

TABLEAU I. PRONOSTIC DES MÉTASTASES HÉPATIQUES NON RÉSECABLES EN FONCTION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL (PERFORMANCE STATUS OU PS) ET DU NOMBRE DE SEGMENTS ATTEINTS.

Groupe	PS	Nb segments	Survie (%)		
			1 an	2 ans	5 ans
1	0	< 3	57.7	29.7	3.4
2	≥ 1 et ou 0 et	< 3 = 4	33.1	8.4	1.1
3	>1	≥ 4	18.3	3.0	0

Adapté de Rougier et coll. (4).

TABLEAU II. PRONOSTIC DES MÉTASTASES HÉPATIQUES NON RÉSECABLES EN FONCTION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL (PERFORMANCE STATUS OU PS) ET DU TAUX DE PHOSPHATASES ALCALINES (PAL).

Groupe	PS	PAL	Survie (%)		
			1an	2ans	5ans
1	0	N	46.5	22.6	3.2
2	≥ 1 ou 0	et N et > N	38.2	12.1	0.7
3	>1	> N	13.2	1.4	0

Adapté de Rougier et coll. (4).

TRAITEMENT PAR CHIMIOTHÉRAPIE DES FORMES MÉTASTATIQUES

Dans la grande majorité des cas, les traitements n'ont qu'un but palliatif. Nous verrons toutefois que la chimiothérapie permet d'obtenir

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU, Sart Tilman.
(2) Service de Chirurgie abdominale CHU, Sart Tilman.

une amélioration de la survie globale, de la survie sans récurrence ou sans symptômes liés au cancer et de la qualité de vie.

a) *Faut-il traiter par chimiothérapie les patients atteints de cancer colorectal métastatique ?*

La réponse est OUI et l'étude randomisée de Scheithauer et coll. l'a bien démontré, la survie globale avec une chimiothérapie palliative étant de 11 mois par rapport à la survie de 5 mois des malades qui ne bénéficiaient que d'un traitement symptomatique (5).

b) *Quand faut-il traiter les malades ?*

Le traitement de chimiothérapie doit être immédiat dès le diagnostic et bien avant d'attendre des symptômes liés à l'avancement du cancer. L'étude de Glimelius et coll. montre une survie globale de 14 mois et une survie sans symptômes de 10 mois quand le traitement est instauré d'emblée par rapport à un traitement différé à l'apparition d'une symptomatologie où la survie n'est plus que de 9 mois et la période sans symptômes de 2 mois (6). Ainsi, malgré les effets secondaires des traitements, le bénéfice de la chimiothérapie en qualité de vie est donc bien démontré.

c) *Faut-il traiter tous les patients y compris les plus âgés ?*

La fréquence du cancer colorectal est rare avant l'âge de 60 ans. La majorité de nos patients sont donc âgés.

La série de Popescu et coll. a montré que la tolérance à la chimiothérapie ne paraît pas différente chez les patients âgés de plus de 70 ans (7). Par ailleurs, l'espérance de vie au-delà de 70 ans, en dehors du cancer ou d'autres facteurs de morbidité, est de plus de 10 ans chez l'homme et de plus de 15 ans chez la femme.

Il est donc légitime de proposer la chimiothérapie même aux malades âgés. L'état général du patient est plus important que son âge pour décider d'un traitement. On constate, malgré ces données, que beaucoup de patients âgés sont probablement sous-traités.

EVOLUTION CHRONOLOGIQUE DES TRAITEMENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE (tableau III)

Pendant de nombreuses années, le 5-Fluorouracil (5-FU) a été la seule drogue active dans le cancer colorectal avancé. Toutefois, le taux de réponse au 5-FU restait inférieur à 15 % et aucun traitement de deuxième ligne n'était disponible. Sa modulation avec l'acide folinique ou avec le méthotrexate a permis d'augmenter l'activité du 5-FU (8, 9). La modification des formes d'adminis-

TABLEAU III. EVOLUTION CHRONOLOGIQUE DES TRAITEMENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE DANS LE CANCER COLORECTAL AVANCÉ.

Année	Traitement
1960	5-FU
1980	5-FU / acide folinique (AF)
1990	5-FU perfusion continue
1996	Raltitrexed (Tomudex®)
	Oxaliplatine (Eloxatine®)
	Irinotécan (Campto®)
1999	Oxaliplatine + 5-FU / AF
	Irinotécan + 5-FU / AF
	Prodrogues orales 5-FU
2000-2001	Nouvelles cibles
	Facteurs pronostiques moléculaires

tration a également permis d'intensifier l'activité de la drogue, en particulier en passant du bolus aux perfusions continues (10). La fin des années 90 a vu l'avènement des nouvelles substances actives dans le cancer colorectal : le raltitrexed, l'irinotécan (CPT-11) et l'oxaliplatine. Enfin, l'association des agents de chimiothérapie a permis ultérieurement de nets progrès dans les résultats, en particulier en termes de réponse objective, mais aussi de survie globale. Les schémas actuels de chimiothérapie permettent d'obtenir des taux de réponse de plus de 50 %. Les réponses complètes restent toutefois faibles. La survie médiane des malades est passée de 10 mois avec le 5-FU (bolus seul) à 21 mois avec les schémas modernes de polychimiothérapie (11). Des prodrogues orales du 5-FU sont également disponibles comme la capécitabine ou l'UFT et ont montré une efficacité au moins équivalente au bolus intraveineux de 5-FU (12, 13).

Actuellement, de nombreux essais thérapeutiques sont en cours afin de déterminer les meilleures stratégies. Les molécules dirigées contre de nouvelles cibles comme les facteurs anti-angiogenèse, les inhibiteurs des tyrosines kinases ou d'autres, ouvrent des perspectives très intéressantes dans les traitements, en particulier en association avec les chimiothérapies classiques (14).

CARCINOMATOSE HÉPATIQUE NON RÉSECABLE : RÉSULTAT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE

Nous ne disposons dans cette situation que de données de séries non randomisées et rétrospectives. Les informations publiées concernent essentiellement l'oxaliplatine.

La série de Giacchetti et coll. (15) avait montré qu'une chimiothérapie de type "Folfox" chronomodulée (5-FU/acide folinique/oxaliplatine) chez 151 patients non résecables avait provoqué une régression des métastases hépatiques

permettant d'opérer 51 % des patients. Pour 38 % d'entre eux, la chirurgie consista en une résection macroscopiquement complète, avec une survie médiane de 48 mois et une survie à 5 ans de 50 %. Le pronostic des patients chez lesquels le traitement n'avait pas donné de réponse suffisante était beaucoup plus médiocre.

Plus récemment, Adam et coll. ont actualisé la série des malades de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif : 701 malades jugés initialement non résécables ont été traités par chimiothérapie; 95, soit 14 % de la série, ont pu subir une intervention à visée curative au prix de résection hépatique majeure. La survie des malades opérés à visée curative est de 34 % à 5 ans avec une médiane de 37 mois (16).

L'essai randomisé de Tournigand et coll. (11) a testé, en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique, une stratégie de polychimiothérapie séquentielle avec un premier bras comprenant la séquence Folfiri (5-FU/acide folinique/CPT-11) suivie de Folfox (5-FU/acide folinique/oxaliplatine) ou l'inverse dans le second bras. Dans les deux bras de traitement, les réponses objectives se sont élevées respectivement à 56 % et 54 %.

Dans le bras Folfiri-Folfox, 7 % des malades ont bénéficié d'une chirurgie à visée curatrice contre 18 % dans le bras inverse Folfox-Folfiri où l'oxaliplatine était instauré dès la première ligne. Les taux de réponse complète après chirurgie étaient respectivement de 6 et 11 % pour les deux bras (tableau IV). Il faut toutefois souligner le fait que, dans cette étude, le taux de résécabilité hépatique n'était pas un critère étudié prospectivement.

Les données publiées indiquent ainsi qu'une chirurgie de résection peut être réalisée chez au moins 15 % des patients ayant une maladie jugée initialement non résécable grâce à une chimiothérapie moderne efficace. Le bénéfice en survie est alors comparable à celui obtenu avec une résection hépatique initiale lorsque les lésions sont jugées d'emblée résécables.

TABLEAU IV. ETUDE RANDOMISÉE FOLFIRI SUIVIE DE FOLFOX OU LA SÉQUENCE INVERSE DANS LE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE.

	Folfiri - Folfox n=106	Folfox - Folfiri n=109
RR	56 % / 21 %	54 % / 7 %
PFS 1 ^{re} ligne	8.4 m	8.9 m
TTP	14.4 m	11.5 m
Chir seconde (1 ^{re} ligne)	7 %	18 %
RC après chirurgie	6 %	11 %
Survie médiane	20.4 m	21.5 m

RR : taux de réponse, PFS : survie sans progression, TTP : temps de progression, Chir : Chirurgie, RC : Réponse complète, m : mois.

CARCINOMATOSE HÉPATIQUE NON RÉSÉCABLE : RÉSULTAT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE HÉPATIQUE (CIAH)

La CIAH des métastases hépatiques du cancer colorectal repose sur un rationnel anatomique qui est celui de la vascularisation artérielle prédominante des métastases. La perfusion artérielle multiplie par un facteur 3 la concentration des drogues de chimiothérapie au niveau des métastases. Les drogues idéales sont celles qui ont une extraction hépatique élevée et, donc, une clairance systémique forte. Ce profil optimal permet ainsi un meilleur index thérapeutique qui réduit les effets systémiques indésirables de la chimiothérapie. Les pyrimidines fluorées (FUDR, 5-FU) se rapprochent le plus de ce profil (17).

La CIAH pose toutefois des problèmes en termes de toxicité, d'efficacité, de progression extra-hépatique, d'expertise technique et de coût.

La toxicité est essentiellement liée aux modalités de la CIAH. Le FUDR en perfusion continue entraîne des hépatites chimiques dans 20 à 50 %, une cholangite sclérosante dans 10 à 25 %, des ulcérations gastriques dans 20 à 30 % des cas. Le 5-FU hebdomadaire est mieux toléré (18).

Le taux de réponse dans les essais de phase II était de 30 à 60 % avec des réponses complètes de 10 à 20 %, mais un taux de progression extra-hépatique de 40 à 60 % (19).

Sept essais randomisés de CIAH comparée à une chimiothérapie systémique ou à un traitement symptomatique ont été publiés. Le bénéfice en survie n'est pas significatif bien que le taux de réponse objective soit supérieur avec la CIAH dans la plupart de ces essais (tableau V) (20-26).

La chimiothérapie systémique utilisée à l'époque ne comportait que le 5-FU et l'acide folinique en bolus, soit un schéma jugé non optimal actuellement par rapport aux schémas de perfusion continue.

Les deux méta-analyses publiées confirment les résultats en termes de réponse (41 vs 14 %) mais ne montrent qu'un modeste avantage en survie de la CIAH par rapport à la chimiothérapie systémique. Cet avantage n'est pas statistiquement significatif (27, 28).

L'expertise technique des équipes proposant ce type d'approche est essentielle.

Le coût, en particulier, des pompes implantables pour le FUDR est élevé. Les accès sous-

TABLEAU V. ESSAIS RANDOMISÉS DE CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE HÉPATIQUE DANS LES MÉTASTASES HÉPATIQUES EXCLUSIVES DU CANCER COLORECTAL

Auteur	Année	n	Réponse (%) CIAH	SYST		Survie médiane (mois) CIAH SYST		p
Kemeny (20)	1987	163	52	20		17	12	NS
Chang (21)	1987	64	62	17		22	12	NS
Hohn (22)	1989	143	42	10		17	16	NS
Martin (23)	1990	69	48	21		13	10	NS
Rougier (24)	1992	163	49	14		15	11	0.002
Allen Marsh (25)	2000	100	50	0*		13	6.3	0.003
Lorenz (26)	2000	168	45	20		18.7	17.6	NS

CIAH: chimiothérapie intra-artérielle hépatique, SYST: Systémique, * pas de traitement, NS : non significatif.

cutanés sont moins onéreux. Des études coût-efficacité sont nécessaires.

La CIAH peut également faciliter une résection secondaire après réponse tumorale. Toutefois, dans ce cas de figure, le taux de résection est modeste et la morbidité nettement augmentée à cause de la fragilisation du tissu hépatique par la CIAH. La série d'Elias et coll. montre pour 239 patients non résécables subissant une CIAH, un taux de résection seconde assez faible de 5,8 % (29).

L'association de chimiothérapie systémique moderne optimale et de CIAH est actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques randomisés chez les patients atteints de métastases hépatiques non résécables.

En dehors des essais cliniques ou de cas bien sélectionnés, les données actuelles ne permettent donc pas de proposer la CIAH comme traitement standard des métastases hépatiques du cancer colorectal.

CARCINOMATOSE HÉPATIQUE RÉSÉCABLE : TRAITEMENT CHIRURGICAL

La grande majorité des métastases hépatiques ne sont pas résécables. Pour ces malades, seule la chimiothérapie est envisageable et permet une survie globale de 21 mois avec les stratégies les plus favorables. Sans traitement, la survie médiane est de 3 à 6 mois. La survie au-delà de 5 ans est exceptionnelle.

Les métastases hépatiques accessibles à un traitement chirurgical concernent à peine 10 % des cas. Nous verrons que pour ces malades opérés à visée curative, le pronostic est radicalement différent, avec en moyenne 25 à 40 % de survie à 5 ans selon les séries (30-37).

La résection curative est donc la seule chance d'obtenir une survie à long terme. Les résultats des grandes séries chirurgicales sont repris dans le tableau VI.

TABLEAU VI. RÉSULTATS DE LA CHIRURGIE DES MÉTASTASES HÉPATIQUES DU CANCER COLORECTAL.

Étude	N	Mortalité opératoire (%)	Survie à 5 ans (%)	Survie à 10 ans (%)
Hughes (30)	607	-	33 %	-
Scheele (31)	219	-	39 %	-
Nordlinger (34)	1818	2	26 %	12 %
Gayowski (32)	204	0	32 %	-
Scheele (33)	469	4	39 %	20 %
Jamison (35)	280	4	27 %	20 %
Fong (36)	1001	3	37 %	-
Adam (16)	897	1.5	34 %	-

La chirurgie des métastases hépatiques est actuellement réalisée avec une très faible mortalité et morbidité.

En cas de récurrence intra-hépatique, les résultats de résections itératives, lorsqu'elles sont possibles, montrent un bénéfice équivalent à une résection initiale pour une morbidité acceptable (38).

L'âge n'est pas une contre-indication à la chirurgie hépatique, même lourde. La série de Fong et coll. montre chez 133 patients d'âge moyen de 70 ans (65-87 ans) une mortalité de 4 % et une morbidité de 47 %, soit des chiffres tout à fait comparables aux patients plus jeunes. Dans cette série de malades consécutifs, la moitié d'entre eux avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, 6 % étaient porteurs de cirrhose, 29 % de stéatose hépatique et 64 % ont subi une hépatectomie majeure. La durée d'hospitalisation moyenne était de 13 jours pour 11 jours pour les malades de moins de 65 ans ($p = 0.02$). Un séjour aux soins intensifs n'a concerné que 8 patients sur les 133, soit 6 % des cas. La survie à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 84 %, 73 %, et 55 % avec une médiane de 36 mois (39).

Différents facteurs pronostiques ont été retrouvés dans les séries chirurgicales (tableau VII). Ces facteurs pronostiques classiques permettent de sélectionner les malades chez lesquels le bénéfice de la chirurgie est optimal. Toutefois, les résultats obtenus dans certains centres de référence de la chirurgie oncologique ont remis en question ces dogmes des facteurs

TABLEAU VII. FACTEURS PRONOSTIQUES APRÈS RÉSECTION DE MÉTASTASES HÉPATIQUES DE CANCER COLORECTAL. ETUDE AFC, 1992, B. NORDLINGER N = 1818 (34)

	Survie à 5 ans		p
Nombre MH < 4 ou > 4	30 %	14 %	0.0001
Marge > 1 ou < 1 cm	32 %	16 %	0.0006
CEA < 5 ou > 30	70 %	56 %	0.0001
Dukes B ou C	35 %	26 %	0.0001
Autres facteurs :	taille MH > 5cm		
	délai > 2 ans par rapport chirurgie primitive		
	métastases extra-hépatiques		

pronostiques validés dans des études déjà anciennes.

Les progrès réalisés dans les techniques chirurgicales, dans l'anesthésie et les soins post-opératoires permettent d'envisager la chirurgie en dépit de la présence de mauvais facteurs pronostiques. Il semble que la capacité technique d'obtenir une résection macroscopiquement complète soit l'élément le plus important. En particulier, le bénéfice en survie obtenu apparaît également en cas de lésions extra-hépatiques (pulmonaire, carcinose péritonéale localisée), à condition que ces lésions soient réséquées totalement.

La série d'Elias et coll. montre en effet que le nombre de métastases, la qualité des marges de résection ou même la présence de lésions extra-hépatiques ne sont pas des facteurs limitants à condition d'obtenir une résection complète. Le bénéfice en survie est alors significatif. Ces résultats sont obtenus au prix de chirurgie parfois lourde et résolument agressive avec des résections itératives chez certains malades (40). L'expertise de l'équipe chirurgicale est primordiale.

CARCINOMATOSE HÉPATIQUE : TRAITEMENT PAR RADIOFRÉQUENCE

Les limites de la chirurgie d'exérèse ont pu être reculées grâce à l'apport de différentes procédures comme l'embolisation portale, les techniques ablatives de cryothérapie ou de radiofréquence. Ainsi des lésions considérées comme non résécables en raison de leur extension intra-hépatique ou de leur localisation peuvent malgré tout bénéficier, dans certains cas, de gestes à visée curative. Une approche multidisciplinaire est essentielle pour ne pas faire perdre au malade une chance curatrice.

L'utilisation de la radiofréquence dans les métastases hépatiques est une technique basée sur la destruction des lésions grâce à un courant de haute énergie aboutissant à une nécrose de coagulation. Elle est particulièrement utile en

cas de lésion difficilement ou non résécable. Elle peut être utilisée dans le même temps opératoire en complément à une hépatectomie majeure. Elle pourrait représenter une alternative à la chirurgie standard de résection mais cette attitude doit être validée dans des essais thérapeutiques. Un tel essai est en cours actuellement sous l'égide de l'EORTC.

La série de Curley et coll. rapporte sur 304 cas de métastases hépatiques, dont 141 à point de départ colorectal, une très faible mortalité et morbidité de la technique, respectivement de 0,3 % et 2 %. Les résultats à 22 mois montrent un taux de récurrence de 4 % au niveau du site de la radiofréquence. Toutefois, de nouvelles métastases hépatiques ou une progression extra-hépatique sont observées dans 57 % des cas (41).

La série de De Baere et coll. porte sur 68 patients et obtient un contrôle local de 90 % à 13 mois avec une survie globale de 79 % et une survie sans récurrence de 42 % (42).

La combinaison de la radiofréquence à la chimiothérapie semble intéressante afin d'obtenir un contrôle optimal de la maladie en particulier extra-hépatique. De nouveau, les essais cliniques sont en cours pour valider ces associations qui paraissent logiques à envisager. L'essai EORTC 40004 randomise pour des métastases hépatiques non résécables une chimiothérapie de type Folfox *versus* Folfox + radiofréquence.

RÉSULTAT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE POST-OPÉRATOIRE APRÈS RÉSECTION

L'incidence élevée de récurrence après résection de métastases hépatiques suggère l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante. Toutefois, après résection des métastases hépatiques à visée curative, il n'y a pas de traitement standard défini. En effet, le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante n'est pas démontré en termes de survie. Les données de la littérature concernant des malades après résection de métastases hépatiques d'origine colique montrent, à 2 ans, 65 % de survie globale et 25 % de survie sans récurrence en l'absence de traitement complémentaire.

Les résultats des essais cliniques qui ont étudié le bénéfice d'une chimiothérapie postopératoire dans cette indication sont équivoques. De plus, ces séries sont toutes rétrospectives et portent, pour la plupart, sur un faible nombre de malades.

Récemment, deux essais randomisés prospectifs ont été présentés sous forme d'abstract à l'ASCO. Le premier est à l'initiative de la Fédération francophone de Chirurgie Digestive

(FFCD) et a un recul de 5 ans, le second est un travail coopératif intergroupe (EORTC, NCIC, GIVIO) avec un recul de 4 ans (43, 44). Ces deux études testaient une chimiothérapie adjuvante par 5-FU/AF après résection à visée curative de métastases hépatiques par rapport à une simple surveillance. Il n'y a pas de différence statistiquement significative, ni sur la survie médiane, ni sur la survie sans récurrence, même si l'étude FFCD semble suggérer un modeste avantage en faveur de la chimiothérapie. Les deux études portent sur un faible effectif et ont dû être clôturées prématurément par manque d'inclusion. De nouveau, le schéma de chimiothérapie utilisé était du bolus de 5-FU, considéré comme standard à l'époque de l'initialisation de ces deux essais (tableau VIII).

TABLEAU VIII. ESSAIS RANDOMISÉS DE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE APRÈS RÉSECTION DE MÉTASTASES HÉPATIQUES DE CANCER COLORECTAL

	N	Survie sans maladie	Survie médiane	Survie globale	p
FFCD	81 CT	33 %	23 m	51 %	NS
	81 Chir	24 %	16,8 m	44 %	
EORTC	52 CT	45 %	53 m	45 %	NS
	55 Chir	35 %	43 m	35 %	

Au CHU, nous participons à une étude qui prend l'option systématique d'une chimiothérapie, mais qui pose la question de l'intensité de cette chimiothérapie en randomisant entre un schéma 5-FU/acide folinique infusionnel modulé selon De Gramont et un schéma de type 5FU/acide folinique/CPT-11 (Folfiri).

Nous disposons, dans cette indication, des données de 3 études randomisées de CIAH. L'intérêt de la CIAH repose sur le fait que 75 % des récurrences se manifestent dans les deux ans suivant la résection et que la moitié ou les 2/3 d'entre elles concernent uniquement le foie. L'étude de Lorenz et coll. comprenait 2 bras, un bras surveillance seule *versus* chirurgie (CHIR), suivie de CIAH. Cette étude ne montre aucun bénéfice sur le risque de rechute ou la survie globale (45).

L'étude de M.M. Kemeny et coll. testait CHIR seule *versus* CHIR + CIAH + Chimiothérapie systémique (CIV). Elle ne montre pas de bénéfice significatif en survie (46).

L'étude de N. Kemeny et coll. randomise entre CHIR + CIV + CIAH *versus* CHIR + CIV et montre une amélioration du contrôle local avec une meilleure survie sans récurrence intra-hépatique à 2 ans dans le groupe CIAH. Toutefois, ni la survie globale, ni la survie sans progression ne sont améliorées, le taux de récurrence extra-hépatique n'étant pas différent dans les deux groupes (47).

Dans ces études déjà anciennes, les bras de référence pour la CIV étaient de type 5-FU/acide folinique en bolus. Les schémas infusionnels plus modernes en combinaison avec l'oxaliplatine ou le CPT-11 n'ont pas encore été évalués en association avec la CIAH. L'association de la CIAH à une chimiothérapie optimale devrait permettre d'améliorer le contrôle de la maladie extra-hépatique. Les essais cliniques testant cette stratégie sont actuellement en cours.

RÉSULTAT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PRÉ-OPÉRATOIRE AVANT RÉSECTION

L'option d'une chimiothérapie néo-adjuvante est actuellement en cours de validation dans l'essai EORTC 40983. Cet essai teste l'intérêt d'une chimiothérapie de type Folfiri avant résection de métastases hépatiques jugées d'emblée résécables. Le bras de contrôle est la chirurgie seule.

L'intérêt de cette stratégie est d'améliorer le contrôle de la maladie en diminuant le risque de récurrence et de tester sur des cibles tumorales en place la sensibilité de la chimiothérapie. En cas de réponse objective ou de stabilité sur les métastases hépatiques, la même chimiothérapie est reconduite après la chirurgie.

CONCLUSION

La prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal nécessite une approche multidisciplinaire et les meilleurs résultats sont obtenus par les équipes entraînées. Les progrès de la chimiothérapie ont permis d'augmenter les taux de réponse et la survie des malades.

Les limites de la chirurgie de résection se sont élargies grâce à l'apport des techniques radiologiques, ablatives et des traitements locorégionaux.

Des procédures agressives et lourdes doivent être réservées à des malades bien sélectionnés.

La poursuite des essais cliniques est primordiale afin de définir les meilleures stratégies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al.— Cancer incidence and mortality in the European union : cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer*, 1997, **33**, 1075-1107.
2. Fong Y, Blumgart LH, Cohen AM, et al.— Surgical management of colorectal metastases to the liver. *CA Cancer J Clin*, 1995, **45**, 50-62.
3. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al.— Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*, 1994, **343**, 1405-1410.

4. Rougier Ph, Milan C, Lazorthes F, et al.— Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surgery*, 1995, **82**, 1397-1400.
5. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al.— Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J*, 1993, **306**, 752-755.
6. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group.— Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol*, 1992, **10**, 904-911.
7. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, et al.— Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 2412-2418.
8. The Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project.— Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol*, 1992, **10**, 896-903.
9. The Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project.— Meta-analysis of randomised trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 1994, **12**, 960-969.
10. Meta-analysis Group in Cancer.— Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 301-308.
11. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, et al.— Folfiri followed by Folfex versus Folfex followed by Folfiri in metastatic colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Proc Am Soc Oncol*, 2001, **20**, 124a, abstr 494.
12. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al.— Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 4097-4106.
13. Pazdur R, Douillard JY, Skillings JR, et al.— Multicenter phase III study of 5-fluorouracil or UFT in combination with leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999, **18**, 263a, abstr 1009.
14. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al.— Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. *Proc Am Soc Oncol*, 2001, **20**, 3a, abstr 7.
15. Giacchetti S, Itzhaki M, Grula G, et al.— Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusion chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*, 1999, **10**, 663-669.
16. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al.— Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg*, 2001, **8**, 347-353.
17. Rougier Ph, Lasser Ph, Elias D.— Bases rationnelles et résultats de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique. *Ann Chir*, 1988, **42**, 639-646.
18. Hohn DC, Rayner AA, Economou JS, et al.— Toxicities and complications of implanted pump hepatic arterial and intravenous floxuridine infusion. *Cancer*, 1986, **57**, 465-470.
19. Niederhuber JE, Esminger W, Gyves J, et al.— Regional chemotherapy of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cancer*, 1984, **53**, 1336-1343.
20. Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al.— Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomised trial. *Ann Intern Med*, 1987, **107**, 459-465.
21. Chang AE, Scheider PD, Sugarbaker PH, et al.— A prospective randomised trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 1987, **206**, 685-693.
22. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al.— A randomised trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 1989, **7**, 1646-1654.
23. Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al.— Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomised trial. *Arch Surg*, 1990, **125**, 1022-1027.
24. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al.— Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma : long-term results of a prospective randomised trial. *J Clin Oncol*, 1992, **10**, 1112-1118.
25. Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, et al.— Randomised trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 2000, **26**, 468-473.
26. Lorenz M, Müller HH and the German Cooperative Group on liver metastases.— Randomised, multicenter trial of Fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus Fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 243-254.
27. Buyse M and Meta-analysis group in cancer.— Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Nat Cancer Institute*, 1996, **88**, 252-257.
28. Harmantas A, Rotstein LE, Langer B.— Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. Is there a survival difference ? Meta-analysis of the published literature. *Cancer*, 1996, **78**, 1639-1645.
29. Elias D, Lasser P, Rougier P, et al.— Hépatectomies majeures après chimiothérapie intra-artérielle hépatique pour tumeurs du foie initialement non-résécables. Fréquence, problèmes techniques, résultats et indications. *Ann Chir*, 1996, **50**, 130-138.
30. Hughes KS, Rosenbstein RB, Songhorabodi S, et al.— Resection of liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long term survivors. *Dis Colon Rectum*, 1988, **31**, 1-4.
31. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al.— Indicators of prognosis after hepatic resection from colorectal secondaries. *Surgery*, 1991, **110**, 13-29.
32. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al.— Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer : analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*, 1996, **119**, 118-120.

33. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al.— Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*, 1995, **19**, 59-71.
34. Nordlinger B, Jaeck G, Guiguet M, et al.— Surgical resection of hepatic metastases. Multicentric retrospective study by the French association of surgery, in *Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer*. Springer-Verlag, Paris, 1992, 129-146.
35. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, et al.— Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg*, 1997, **132**, 505-511.
36. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al.— Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer : analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 1999, **230**, 309-321.
37. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al.— Neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases allowing resection, in Bleiberg H, Kemeny N, Rougier P, Wilke H. Ed., *Colorectal Cancer. A clinical guide to therapy*. Martin Dunitz, London, 2002, 353-357.
38. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, et al.— Repeat liver resections for recurrent colorectal metastases : prolonged survivals. *J Clin Oncol*, 1994, **12**, 1491-1496.
39. Fong Y, Brennan F, Cohen AM, et al.— Liver resection in the elderly. *Br J Surg*, 1997, **84**, 1386-1390.
40. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC et al.— Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol*, 1998, **69**, 88-93.
41. Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al.— Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies : results in 123 patients. *Ann Surg*, 1999, **230**, 1- 8.
42. De Baere T, Elias D, Dromain C, et al.— Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *Am J Roentgenol*, 2000, **175**, 1619-1625.
43. Portier G, Rougier Ph, Milan C, et al.— Adjuvant systemic chemotherapy using 5-fluorouracil and folinic acid after resection of liver metastases from colorectal origin. Results of an intergroup phase III study (trial FFCD - ACHBTH -AURC 9002). *Proc ASCO*, 2002, **21**, abstract 528.
44. Langer B, Bleiberg H, Labianca R, et al.— Fluorouracil plus l-leucovorin versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer : results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *Proc ASCO*, 2002, **21**, abstract 592.
45. Lorenz M, Müller HH, Schramm H, et al.— Randomised trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases. *Ann Surg*, 1998, **228**, 756-762.
46. MM Kemeny, Adak S, Lipsitz B et al.— Results of the intergroup {Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and Southwest Oncology Group (SWOG)} prospective randomised study of surgery alone versus continuous hepatic artery infusion of FUDR and continuous systemic infusion of 5FU after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999, **18**, 264a, abstract 1012.
47. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al.— Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *NEJM*, 1999, **341**, 2039-2048.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Polus, Service d'Oncologie médicale, CHU Sart Tilman, B35, 4000 Liège.